

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

OMe·HCl (V), (53, 180-19, 23.6% (0.5, MeOH); Ala-Kyn-Gly-OEt·HCl (VI), 45, 200-2, 18.8% (0.5, H<sub>2</sub>O). The reduced peptides III-VI were hydrolyzed in 0.2N HCl or 0.5M NaHCO<sub>3</sub> at 100°. In the acid hydrolysis, the  $\gamma$ -hydroxy group stabilizes both peptide bonds, but to different extents, with the N-terminal amino acid being hydrolyzed more rapidly than the C-terminal one. Model compds. contg. no ortho amino group and a compd. contg. no  $\alpha$ -carboxy or  $\epsilon$ -amino group were synthesized and studied to determine whether groups other than the OH were involved in the preferential cleavage, but no differences in the rates of acid hydrolysis of these compds. were found. A pathway for the acid hydrolysis of the C-peptide bond of II and 4-phenylhomoserine, involving the intermediate VII (R<sup>1</sup> = H<sub>2</sub>N or H, resp.), was suggested. The acidic cleavage of the N-peptide bond was attributed to either the formation of a protonated carbonyl cation with the C-terminal NH<sub>2</sub> or the C-terminal NH<sub>3</sub><sup>+</sup> (VII) (27, 103-104). The latter is thought to result from an N<sup>+</sup>  $\rightarrow$  O acyl migration. In basic media, both peptide bonds were cleaved. No hydrolysis of the N-terminal amino acid bond occurred when the aromatic amino group was absent, and the hydrolysis rate of the C-terminal amino acid bond was decreased. The effect of the amino group in the basic hydrolysis was postulated to be H-bond formation with the  $\gamma$ -OH group, increasing the basicity of the latter. This was substantiated by the observation of H-bonding in methyl-(o-aminophenyl)carbinol and methylphenylcarbinol by IR methods. The following intermediates and model compds. were prep'd. by standard methods: N-(3-benzoylpropionyl)glycine Et ester, m. 78°; N-(4-phenyl-4-hydroxybutyryl)glycine Et ester, m. 113°; PhCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CNHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Bz, m. 116-17°; PhCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CNHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OH)Ph, m. 133°; and H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OH)Ph·HCl, m. 100°. A mixt. of 60 ml. anhyd. MeOH, 0.6 g. Na, 5.6 g. di-Et acetamidomalonate, and 4.9 g. phenacyl bromide was refluxed 6 hrs. and the crude product hydrolyzed with a mixt. of 50 ml. concd. HCl and 20 ml. AcOH for 6 hrs. at 90° to give 1.5 g.  $\alpha$ -amino- $\beta$ -benzoylpropionic acid (VIII). VIII was treated with PhCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CCl, giving  $\alpha$ -(carbo-benzoxymino)- $\beta$ -benzoylpropionic acid, m. 128°, which was then converted to the  $\rho$ -nitrophenyl ester, m. 224°, treated with Et glycinate hydrochloride to give Et [ $\alpha$ -(carbo-benzoxymino)- $\beta$ -benzoylpropionyl]glycinate, m. 153°, and hydrogenated to Et ( $\alpha$ -amino- $\beta$ -benzoylpropionyl)glycinate hydrochloride (IX), m. 110°. IX and  $\rho$ -nitrophenyl carbenzoxyalanate gave Et [ $\alpha$ -(carbo-benzoxyalanylmino)- $\beta$ -benzoylpropionyl]glycinate, m. 135°, which was reduced with NaBH<sub>4</sub> to Et carbenzoxyalanyl- $\gamma$ -phenylhomoserylglycinate, and hydrogenated to give the free peptide, m. 138°. (27, 103-104). CCJN.

91864q. Synthesis of serine peptides. Heidemann; Eckhart; Nill; Hans, W. (Tech. Hochsch. Darmstadt, Darmstadt, Ger.). Z. Naturforsch. B 1969, 24(7), 837-43 (Ger.). Collagen is built up chiefly of tripeptide units of glycine, proline, and another amino acid. Model compds. of the collagen tripeptide sequence were made with serine as the third amino-acid. Five of the six possible tripeptides [L-Ser-Gly-L-Pro, m. 186-8°,  $[\alpha]_D^{25} - 85.3^\circ$  (0.1N HCl); L-Ser-L-Pro-Gly, m. 164-9° (decompn.),  $[\alpha]_D^{25} - 1.1^\circ$  (0.1N HCl); Gly-L-Ser-L-Pro, m. 158-6° (decompn.),  $[\alpha]_D^{25} - 102^\circ$  (0.1N HCl); L-Pro-L-Ser-Gly, m. 218-20° (decompn.),  $[\alpha]_D^{25} - 69.5^\circ$  (0.1N HCl); L-Pro-Gly-L-Ser, m. 212-14° (decompn.),  $[\alpha]_D^{25} - 68^\circ$  (0.1N HCl)] were prep'd. by the azido method without masking the hydroxy group of the serine. Gly-L-Pro-L-Ser, m. 193-5° (decompn.),  $[\alpha]_D^{25} - 84.6^\circ$  (0.1N HCl), was obtained only from [left-butoxycarbonyl]Gly-L-Pro-L-Ser(Bu-tert) (left-butyl ester). The protecting group was removed by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> after 15 hrs. at 36°. Difficulties of synthesis of the six tripeptides increase with their order of listing. (27, 103-104). H. Johnson.

91865r. Peptide syntheses with N-hydroxycarbamates. Jeschke, Hans (Martin-Luther-Univ., Halle-Wittenberg, Halle, Saale, Ger.). Z. Chem. 1969, 9(7), 266-7 (Ger.). HONHCO<sub>2</sub>Et was used for carboxyl activation in peptide syntheses in lieu of the cyclic diacyl derivative of HONH<sub>2</sub> (27, 1968) which gave secondary reactions. The synthesis of the Anderson peptide (G. W. Anderson and F. M. Callahan, 1958) is given as an example. (BTJ/G.)

91866s. Daunomycin derivatives. Bouchaudon, Jean; Jolles, Georges (Rhone-Poulenc S. A., Gen. Offen.). 1,611,518 (Cl. C 07c, A 61c). 10 Jul. 1969, Fr. Appl. 28, Nov. 1967, 17 pp. The title compds. (I, X = O, R =  $\alpha$ -aminoacyl) were prep'd. from daunorubicin (I, X = O, R = H) (II) (prep'd. as in Belg. 632,391; Cl. C 61, 11296) and suitably protected amino acid derivs. to II·HCl (0.5 g.) in 100 cc. borate buffer (pH 10) contg. KCl was treated at 0° under N<sub>2</sub> with 0.001 mole L-leucine-N-carboxy anhydride in 5 cc. Me<sub>2</sub>CO, the mixt. stirred 5 min. at 0°, acidified with N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub> to pH 3.5, stirred 15 min., and adjusted to pH 7 with N<sub>2</sub>NaOH to give I (X = O, R =  $\alpha$ -leucyl) (III), which after purification on silica gel columns and treatment with aq. HCl gave 0.3 g. III·HCl. Similarly prep'd. were the following I·HCl (X = O, R given): L-leucyl (IV·HCl); L-phenylglycyl; N-Triptyl-D-leucine and N-hydroxysuccinimide (V) in EtOAc:dioxane

in the presence of dicyclohexylcarbodiimide (VI) gave N-trityl-D-leucinate of VI of which 1.25 g. and 0.344 cc. NET<sub>3</sub> was added to 1.39 g. II·HCl in 40 cc. HCONMe<sub>2</sub> (DMF) and the mixt. stirred 24 hrs. at 20° to give 1.75 g. I (X = O, R = N-trityl-D-leucyl) (VII). Similarly prep'd. was I (X = O, R = N-trityl-L-phenylalanyl). VII (1.75 g.) was dissolved in 100 cc. 75% AcOH, the soln. adjusted to pH 7 with 15N NH<sub>4</sub>OH at 0°, filtered, and the filtrate lyophilized to give 71% IV. Similarly prep'd. was I·HCl (X = O, R = L-phenylalanyl). V (27 mg.) was added to 100 mg. II·HCl and 129 mg. Ph<sub>3</sub>CNH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(NHCPPh)CO<sub>2</sub>H·H<sub>2</sub>NET<sub>3</sub> in 4 ml. DMF, the mixt. cooled to 0°, 38 mg. VI added, the mixt. stirred 4 hrs. at 0° and 20 hrs. at 20°, filtered, and the filtrate evap'd. at 50°/0.3 mm. to give 130 mg. I (X = O, R = ditrityl-L-lysyl). Treatment with AcOH and NH<sub>4</sub>OH as above, followed by aq. HCl, gave 60 mg. I·2HCl (X = O, R = N<sup>1</sup>-trityl-L-lysyl). H<sub>2</sub>NNHCSNH<sub>2</sub> (0.072 g.) was added to 0.53 g. III·HCl in 60 cc. EtOH contg. 2.5% AcOH and the mixt. stirred 4 hrs. at 40° and 13 hrs. at 20° to give 0.555 g. I (X = NNHCSNH<sub>2</sub>, R = L-leucyl)·HCl. I are antitumor agents with low toxicity. (27, 103-104). L. Salasoo.

91867t. Optically active lysine phenoxycetate. Suverkropp, Gertrudes H. (Stamicarbon N. V.) Ger. Offen. 1,814,575 (Cl. C 07c). 10 Jul. 1969. Neth. Appl. 16 Dec. 1967; 10 pp. Lysine (I) (73.1 g.) in 74.1 g. H<sub>2</sub>O is mixed with 76.1 g. PhOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH in 100 g. H<sub>2</sub>O, and the mixt. heated to 80° to give I·PhOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (II). ( $\pm$ )-II, (30 g.) in 43.5 g. H<sub>2</sub>O (super satd. at 26°) is treated with 8 g. L-II 15 min. to ppt. 11.2 g. L-II (optical purity 98.1%). D-II, (optical purity 95.6%) is similarly obtained from the mother liquors.

91868u. Internal salt of N-hydroxy-N,N,N-trimethylmethionine with lipotropic properties. Laboratories Toraude, Fr. M. 5,860 (Cl. A 61c, C 07c), 16 Apr. 1968, Appl. 07 Jul. 1966; 8 pp. The title compd. (I), possessing lipotropic properties, prevent hepatic toxicity in rats following oral administration of CCl<sub>4</sub> in oil. I is prep'd. by methylating N,N-dimethylmethionine (II). Thus, to 17.7 g. II in 100 ml. abs. EtOH at 50-60° was added 5.1 g. KOH, and the soln. cooled to -10° and treated with 12.6 g. Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to give 12 g. I, m. 173°. I.p. and oral LD<sub>50</sub> of I in the mouse were >5 g./kg. An oral dose of 125 mg./kg. protected rats against 2.5 ml./kg. CCl<sub>4</sub> administered orally in corn oil. (27, 103-104). Aase Rye Alertsen.

91868v. Internal salt of N-hydroxy-N,N,N-trimethylmethionine with lipotropic properties. Laboratories Toraude, Fr. M. 5,860 (Cl. A 61c, C 07c), 16 Apr. 1968, Appl. 07 Jul. 1966; 8 pp.

The title compd. (I), possessing lipotropic properties, prevent hepatic toxicity in rats following oral administration of CCl<sub>4</sub> in oil.

I is prep'd. by methylating N,N-dimethylmethionine (II). Thus, to 17.7 g. II in 100 ml. abs. EtOH at 50-60° was added 5.1 g. KOH, and the soln. cooled to -10° and treated with 12.6 g. Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> to give 12 g. I, m. 173°. I.p. and oral LD<sub>50</sub> of I in the mouse were >5 g./kg. An oral dose of 125 mg./kg. protected rats against 2.5 ml./kg. CCl<sub>4</sub> administered orally in corn oil. (27, 103-104). P. Mamalis.

91869v. Tertiary amino acids. Boardman, Franklin (Allied Chemical Corp.) U.S. 3,457,302 (Cl. 260-534; C 07c), 22 Ju. 1969, Appl. 27 May 1966; 3 pp. As an improvement over U.S. 2,203,009, in prep'd. tertiary amino acids, the addn. product c secondary amine and halo acid is neutralized with 1 mole alkali metal hydroxide instead of 2. Conditions are arranged t ppt. and filter off the alkali metal halide, evap. volatiles including excess amine, and crystallize the desired product. Thus, 18.9 parts BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H and 58.2 parts diallylamine (I) were reacted and treated with 11.2 parts KOH in 200 ml. MeOH to give 84% diallylglycine (II), m. 110-12° (tetrahydrofuran). Similarly, I and CICH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H gave 81% II, Bu<sub>3</sub>NH and BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H gave 97% N,N-dibutylglycine (III), m. 130-4 (petroleum ether), and Bu<sub>3</sub>NH and CICH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H gave 95% III. (petroleum ether). (27, 103-104). John W. Haefele.

91870p. Cholyl- $\alpha$ -amino acids. Onuma, Shigeru; Kaneko, Hidehiko (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), Japan 69, 16,891 (Cl. 16-D 619), 25 Jul. 1969, Appl. 26 Oct. 1965; 3 pp.

Cholic acid (4.1 g.) is dissolved in mixt. of 2.4 ml. o-NBu<sub>4</sub> an 20 ml. dioxane, 1 ml. Et chlorocarbonate added at 10°, the mixt. added to 20 ml. 4 N NaOH contg. 1.8 g. L-tyrosine, stirred 3 min., concd. in vacuo, the residue dissolved in H<sub>2</sub>O, and the soln. acidified with HCl to give 4.2 g. cholyl-L-tyrosine, m. 232 (dil. EtOH). Similarly prep'd. are cholyl-L-leucine, m. 114 (decompn.); and cholyl-L-glutamic acid, m. 198° (decompn.). The products lower the concn. of cholesterol in blood. (27, 103-104). Hiroshi Kataoka.

91871q. O-Ethyl threonine and derivatives. Christensen; Burton G.; Ileanza, William J. (Merck and Co., Inc.), Ger. Offen. 1,816,103 (Cl. C 07c, A 61c, A 23k), 24 Jul. 1969, U.S. Appl. 22 Dec. 1967; 27 pp. The title compds. MeCH(OEt)CH(NHR)COR (I), which are useful as chemotherapeutic drugs against coccidiosis, malaria, and gram-pos. bacterial infections in livestock, were prep'd. from crotonic acid. Thus, to a suspension of 213 g. Hg(OAc)<sub>2</sub> in 1000 ml. abs. EtOH was added 57.4 g. crotonic acid, and the mixt. heated until all solids dissolved. The soln. was cooled to ppt. 177 g. 2-(acetoxymercuri)3-ethoxybutyric acid (II), m. 103-5°. II was dissolved in 600 ml. H<sub>2</sub>O, 101 g. KBr was added, and the soln. was cooled to 10°;

⑤

Int. Cl.:

C 07 c

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES



PATENTAMT

⑥

Deutsche Kl.: 12 o, 25

12 o, 6

30 h, 2/36

⑩

# Offenlegungsschrift 1811518

⑪

Aktenzeichen: P 18 11 518.9

⑫

Anmeldetag: 28. November 1968

⑬

Offenlegungstag: 10. Juli 1969

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum: 28. November 1967

⑯

Land: Frankreich

⑰

Aktenzeichen: 130018

⑲

Bezeichnung: Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Rhone-Poulenc S. A., Paris

Vertreter:

Zumstein, Dr. Fritz; Assmann, Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Edith;  
Koenigsberger, Dipl.-Chem. Dr. Robert;  
Holzbauer, Dipl.-Phys. Robert; Patentanwälte, 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt:

Bouchaudon, Jean, Morsang-sur-Orge, Essonne;  
Jolles, Georges, Scéaux, Hauts-de-Seine (Frankreich)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1811518

ORIGINAL INSPECTED

Dr. F. Zumstein - Dr. E. Assmann  
Dr. R. Koenigsberger  
Dipl. Phys. R. Holzbauer  
Patentanwälte  
München 2, Bräuhaustrasse 4/III

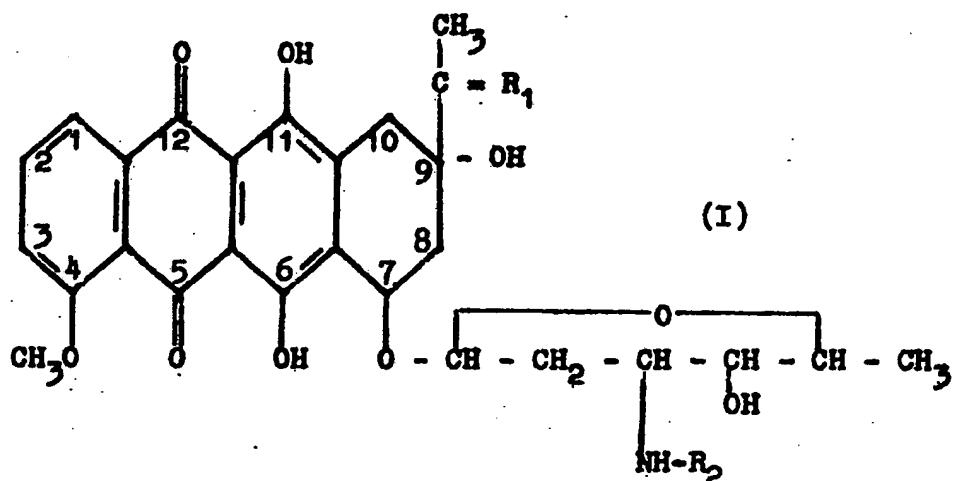
1811518

SC 3231

RHONE-POULENC S.A., Paris / Frankreich

Neue Naphthacenderivate und ihre Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Naphthacenderivate der allgemeinen Formel



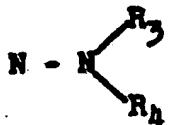
sowie deren Salze und deren quaternäre Ammoniumderivate, die Herstellung dieser Verbindungen und die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die sie in Form der Basen, Säuren, Salze oder quaternären Ammoniumderivate enthalten.

909828 / 1690

- 2 -

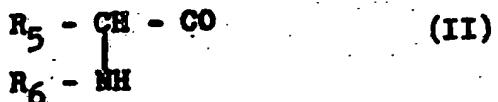
In der obigen Formel I bedeutet

$R_1$  ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



wobei  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls wie im folgenden angegeben substituiert sein können, und  $R_4$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder zusammen mit  $R_3$  und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen Alkylrest substituiert ist, der seinerseits gegebenenfalls wie nachfolgend angegeben substituiert sein kann, und

$R_2$  einen Rest der allgemeinen Formel



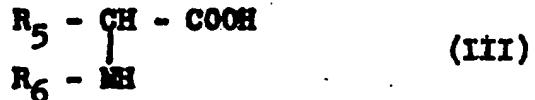
in der  $R_5$  ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen Aralkylrest, einen Heterocyclrest oder einen Heterocyclalkylrest bedeutet und  $R_6$  ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit  $R_5$  einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet.

Die an den Resten  $R_3$  und  $R_4$  vorhandenen Substituenten sind vorzugsweise Substituenten mit saurem oder basischem Charakter, die die Löslichkeit der Produkte der allgemeinen Formel I zu verbessern vermögen. Als bevorzugte Gruppen kann man insbesondere die quaternären Ammoniumgruppen und die Sulfonsäuregruppen oder die Reste von Aminosäuren und Peptiden nennen.

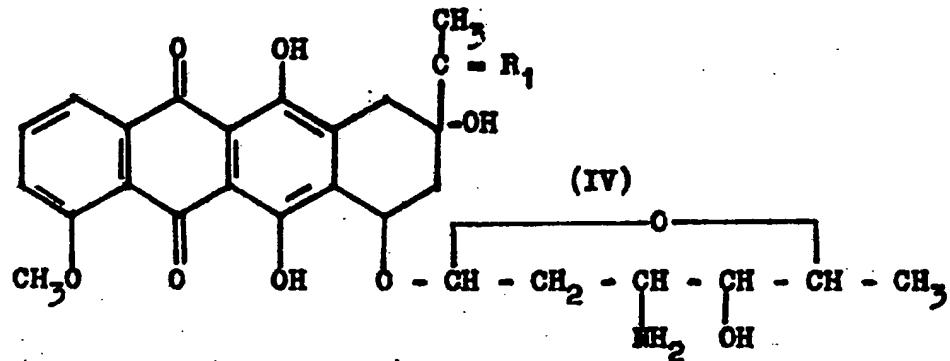
- 3 -

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel I nach den folgenden Methoden hergestellt werden:

1. Durch Umsetzung einer Aminosäure der allgemeinen Formel



mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, nach allen bekannten in der Peptidchemie angewandten Methoden.

In allen diesen Verfahren ist es besonders vorteilhaft, die Aminfunktion zu schützen und die Carboxylgruppe der Aminosäure der allgemeinen Formel III zu aktivieren.

a) Man kann beispielsweise gleichzeitig den Schutz der Aminfunktion und die Aktivierung der Carboxylgruppe vornehmen, indem man ein N-Carboxyanhydrid der allgemeinen Formel



in der  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Umsetzung von Phosgen mit der Aminosäure der allgemeinen Formel III herstellt.

- 4 -

Die Kondensation des Produkts der allgemeinen Formel IV mit dem Produkt der allgemeinen Formel V erfolgt im allgemeinen in wässrigem oder wässrig-organischen auf einen pH-Wert zwischen 8 und 11 abgepuffertem Medium bei einer Temperatur in der Nähe von 0°C.

b) Man kann auch die Aminfunktion oder die Aminfunktionen der Aminosäure der allgemeinen Formel III schützen und dann die Säurefunktion aktivieren.

Die Schutzgruppen der Aminfunktion oder der Aminfunktionen können gegebenenfalls später durch Arbeitsgänge, die den Rest des Moleküls nicht beeinflussen, entfernt werden. Verzugsweise ist die Schutzgruppe ein Trityl- oder tert.-Butyloxycarbonylrest, den man in verdünntem saurem Medium entfernen kann.

Falls die Aminosäure mehrere Aminfunktionen aufweist, kann unter gewissen Bedingungen eine selektive Entfernung der Schutzgruppe der Aminfunktion in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe, die labiler als die Schutzgruppen der anderen Aminfunktionen ist, stattfinden.

Die Säurefunktion kann durch Veresterung mit Hydroxylverbindungen, wie beispielsweise M-Hydroxysuccinimid, p-Nitrophenol, 2,4,5-Trichlorphenol oder 4-Hydroxypiperidin, aktiviert werden. Dieser aktivierte Ester kann gegebenenfalls *in situ* hergestellt werden.

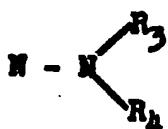
Unter diesen Bedingungen erfolgt die Kondensationsreaktion der aktivierten und geschützten Aminosäure mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid, in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, bei einer Temperatur zwischen -15 und +25°C, gege-

benenfalls in Anwesenheit einer organischen Base, wie beispielsweise Triethylamin.

c) Man kann auch eine Aminosäure der allgemeinen Formel III, deren Aminfunktionen gegebenenfalls wie oben angegeben geschützt sind, mit einem Produkt der allgemeinen Formel IV in einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Acetonitril oder Methylenechlorid, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C in Anwesenheit eines Carbodiimids, wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid, kondensieren.

Das als Ausgangssubstanz verwendete Naphthacenderivat der Formel IV, für welches  $R_1$  ein Sauerstoffatom darstellt, ist das mit der Nummer 13 057 R.P. bezeichnete Antibioticum, das den Namen Daunorubicin erhalten hat. Seine Herstellung und seine physikalisch-chemischen Eigenschaften sind in der belgischen Patentschrift 632 391 (Beispiele 6 und 7) beschrieben. Es wurde inzwischen festgestellt, daß dieses Antibioticum der Formel IV ( $R_1$  = Sauerstoff) entspricht.

Die als Ausgangssubstanzen verwendeten Naphthacenderivate der allgemeinen Formel IV, zu welcher  $R_1$  einen Rest

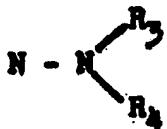


bedeutet, worin  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, werden durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel



mit dem Daunorubicin nach den üblichen Methoden der Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate erhalten.

2. Zur Herstellung der Produkte der allgemeinen Formel I,  
für welche  $R_1$  einen Rest.



(worin  $R_2$  und  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen) bedeutet und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, durch Umsetzung eines Produkts der allgemeinen Formel VI mit einem Produkt der allgemeinen Formel I, für welches  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt und  $R_1$  ein Sauerstoffatom darstellt, nach den üblichen Methoden zur Überführung von Ketonen in ihre funktionellen Derivate.

Man arbeitet vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Alkohol (z.B. Äthanol) oder Dimethylformamid, unter schwachem Erhitzen des Reaktionsmediums.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Produkte können gegebenenfalls in Additionssalze mit Säuren oder mit stickstoffhaltigen Basen, in Metallsalze oder in quaternäre Ammoniumderivate übergeführt werden.

Die Salze können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Säuren oder Basen in geeigneten Lösungsmitteln erhalten werden. Als organische Lösungsmittel verwendet man beispielsweise Alkohole, Äther, Ketone oder chlorierte Lösungsmittel. Das gebildete Salz fällt, gegebenenfalls nach Einengen seiner Lösung, aus und wird durch Filtrieren oder Dekantieren abgetrennt.

Die quaternären Ammoniumderivate können durch Umsetzung der neuen Verbindungen mit Estern, gegebenenfalls in einem

organischen Lösungsmittel, bei gewöhnlicher Temperatur oder rascher durch schwaches Erhitzen erhalten werden.

Die neuen Naphthacenderivate der allgemeinen Formel I sowie ihre Salze und quaternären Ammoniumderivate besitzen interessante antitumorale Eigenschaften und weisen eine geringe Toxizität auf.

Sie haben sich als besonders wirksam gegen Leukämie L 1210 bei der Maus (intraperitoneale Verabreichung) erwiesen.

Die Versuche wurden mit 1 Monat alten, 18 bis 20 g wiegenden Mäusen durchgeführt, die auf intraperitonealem Wege mit  $10^3$  Zellen von Leukämie L 1210 geimpft waren und mit täglichen Dosen zwischen 0,5 und 5 mg/kg i.p. behandelt wurden.

Zum therapeutischen Gebrauch kann man die erfindungsgemäßen neuen Naphthacenderivate entweder in freier Form oder in Form von pharmazeutisch verwendbaren, d.h. bei den Gebrauchs-dosen nicht toxischen Salzen und quaternären Ammoniumderiva-ten verwenden.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare Salze kann man die Salze von Mineralsäuren (wie beispielsweise die Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder von organischen Säuren (wie beispielsweise die Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleinate, Tartrate, Theophyllin-acetate, Salicylate, Phenolphthaleinate, Methylen-bis- $\beta$ -oxy-naphthoate), Metallsalze (wie beispielsweise die Natriumsalze) oder die Salze mit stickstoffhaltigen Basen nennen.

Als Beispiele für pharmazeutisch verwendbare quaternäre Ammoniumderivate kann man die Derivate von anorganischen oder organischen Estern, wie beispielsweise die Chlor-, Brom-

oder Jodmethylate, -Äthylate, -allylate oder -benzylate, die Methyl- oder Äthylsulfate, die Benzolsulfonate oder Substitutionsderivate dieser Verbindungen, nennen.

Die medizinischen Zusammensetzungen, die zumindest ein Produkt der Formel I in freier Form oder in Form von Salzen oder quaternären Ammoniumderivaten in reiner Form oder in Anwesenheit eines Verdünnungs- oder Umhüllungsmittels enthalten, stellen einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar. In der Humantherapie kann der Mengenanteil an wirksamem Produkt je nach der gewünschten therapeutischen Wirkung variieren. Bei intravenöser Verabreichung liegt die Gebrauchsdosis im allgemeinen zwischen 2 und 20 mg/kg je Tag für einen Erwachsenen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Für die Produkte der allgemeinen Formel I, für welche R<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom bedeutet, wird die Nomenklatur vereinfacht, indem

"4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-tridesoxy-3-N-"Substituent"-amino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-acetyl-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphthacen"

durch "N-"Substituent"-daunorubicin"

ersetzt wird.

Beispiel 1

Man löst 0,5 g Daunorubicin-hydrochlorid in 100 ccm einer auf pH 10 gepufferten Lösung, deren Zusammensetzung je Liter die folgende ist:

Borsäure	6,184 g
Kaliumchlorid	7,456 g
1n-Natronlauge	88 ccm
destilliertes Wasser	ad 1 l

Man stellt den pH-Wert der so erhaltenen Daunorubicin-Lösung durch Zugabe von 1n-Natronlauge auf 10,2 ein und kühlst dann auf 0°C ab. Man röhrt die Lösung unter Stickstoffatmosphäre sehr kräftig und setzt 0,001 Mol L-Leucin-N-carboxyanhydrid in auf -10°C abgekühlter Lösung in 5 ccm Aceton zu. Man röhrt kräftig bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre während 5 Minuten. Man stellt anschließend den pH-Wert mit 1n-Schwefelsäure auf etwa 3,5 ein, röhrt 15 Minuten und stellt dann mit 1n-Natronlauge einen pH-Wert von 7 ein.

Die Lyophilisation der so erhaltenen Lösung liefert ein rotes Pulver, das in 20 ccm eines Methanol-1,2-Dichlorathan-Gemischs (1:1 Volumina) gelöst wird. Man filtriert die Lösung über 45 g Silicagel, das in einer Säule mit einem Innen-durchmesser von 20 mm enthalten ist. Das Filtrat wird unter verminderter Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne einge-dampft, in Wasser aufgenommen und dann lyophilisiert.

Das erhaltene Pulver wird in 3 ccm eines Methanol-1,2-Dichlorathan-Gemischs (6:4 Volumina) gelöst und die Lösung in einer Säule von 17 mm Durchmesser, die 40 g Silicagel enthält, chromatographiert. Die mit Hilfe eines Methanol-1,2-Dichlorathan-Gemischs (7:3 Volumina) eluierte Fraktion enthält das

chromatographisch reine N-L-Leucyldaunorubicin.

Das durch Einengen unter verminderter Druck bis zur Trockne erhaltene N-L-Leucyldaunorubicin wird in Wasser, das 1 Äquivalent Chlorwasserstoffsaure enthält, gelöst. Die so erhaltene Lösung wird lyophilisiert. Man erhält so 0,3 g N-L-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid.

N : 4,15% (Theorie: 4,13%)

R<sub>f</sub> = 0,74 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

### Beispiel 2

Man löst 1,39 g Daunorubicin-hydrochlorid in 40 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,344 ccm Triethylamin und 1,25 g N-Triethyl-D-leucinat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von N-Triethyl-D-leucin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in einem Gemisch von Essigsäureäthylester-Dioxan hergestellt ist, zu. Man röhrt 24 Stunden bei 20°C. Man engt unter verminderter Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C bis zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95:5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 120 g Silicagel in einer Säule von 2 cm Durchmesser. Das Filtrat wird unter verminderter Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält so 1,75 g N-Triethyl-D-leucyldaunorubicin.

R<sub>f</sub> = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Dieses Produkt wird in 100 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man röhrt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsmedium auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird. Man lyophilisiert das Filtrat und erhält 1,12 g N-D-Leucyldaunorubicin in einer Ausbeute von 71%.

N = 4,7% (Theorie: 4,3%)

Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

### Beispiel 3

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2,2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm gepufferter Lösung, 0,691 g D-Leucim-N-carboxyanhydrid und 25 ccm Aceton aus und erhält so 200 mg N-D-Leucyldaunorubicin-hydrochlorid.  
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

### Beispiel 4

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid in 3 ccm Dimethylformamid. Man setzt 0,025 ccm Triethylamin und 95 mg Trityl-L-phenylalaninat von N-Hydroxysuccinimid, das durch Kondensation von Trityl-L-phenylalanin mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan hergestellt ist, zu.

Durch Weiterarbeiten wie in Beispiel 2 angegeben erhält man nacheinander:

181 mg N-Trityl-L-phenylalanyldaunorubicin

Rf = 0,90 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)]

und

77 mg N-L-Phenylalanyldaunorubicin-hydrochlorid

N = 3,8% (Theorie = 3,93%)

Rf = 0,83 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

### Beispiel 5

Man löst 100 mg Daunorubicin-hydrochlorid und 129 mg Diethylamin-di-trityl-L-lysinat in 4 ccm Dimethylformamid.

Man setzt 27 mg N-Hydroxysuccinimid zu. Man kühlt auf 0°C und setzt dann 38 mg Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man röhrt 4 Stunden bei 0°C und dann 20 Stunden bei 20°C. Man entfernt eine geringe Menge an unlöslichem Material durch Filtrieren. Man engt unter vermindertem Druck (0,3 mm Hg) bei 50°C zur Trockne ein. Man nimmt den erhaltenen Rückstand in einem Gemisch von 1,2-Dichloräthan und Methanol (95: 5 Volumina) auf. Man filtriert die Lösung über 12 g Silicagel, das sich in einer Säule mit einem Durchmesser von 12 mm befindet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg) bei 50°C zur Trockne eingeengt. Man erhält 130 mg N-Ditrityl-L-lysyl-daunorubicin.  
Rf = 0,85 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

Der erhaltene Rückstand wird in 10 ccm 75%-iger Essigsäure aufgenommen. Man röhrt eine Stunde bei 20°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0°C ab und stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (15n) auf 7 ein. Man filtriert das unlösliche Material ab, das reichlich mit destilliertem Wasser gewaschen wird, und nimmt es dann in einem Gemisch von 25 ccm destilliertem Wasser und 2,5 ml 0,1n-Salzsäure auf. Man entfernt unlösliches Material durch Filtrieren und lyophilisiert dann das Filtrat.

Man erhält 60 mg N-(N'-Trityl-L-lysyl)-daunorubicin-dihydrochlorid.

N = 3,9% (Theorie = 4,32%)

Rf = 0,77 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 6

Man arbeitet wie in Beispiel 1, geht jedoch von 2 g Daunorubicin-hydrochlorid, 500 ccm Pufferlösung, 0,690 g L-Phenyl-

glycin-N-carboxyanhydrid und 15 ccm Dioxan aus und erhält so 550 mg N-L-Phenylglycyldaurorubicin-hydrochlorid.  
N = 3,85% (Theorie = 4,01%)  
Rf = 0,84 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

#### Beispiel 7

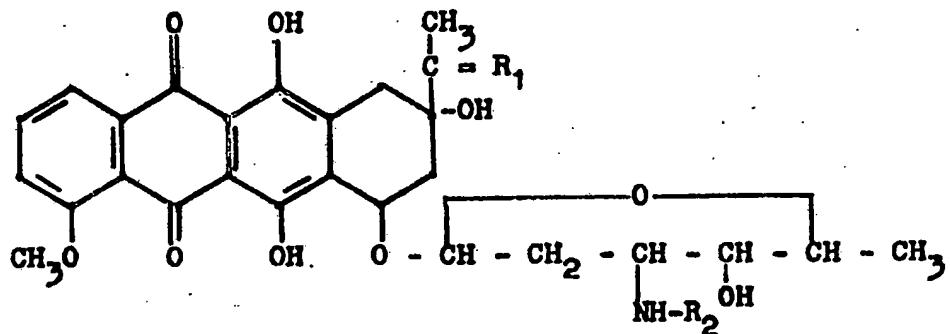
Man löst 0,53 g N-L-Leucyldaurorubicin-hydrochlorid in 60 ccm Äthylalkohol mit einem Gehalt von 2,5% Essigsäure. Man setzt 0,072 g Thiosemicarbazid zu und erhitzt dann 4 Stunden unter Röhren bei 40°C. Man röhrt anschließend 13 Stunden bei 20°C. Man engt unter verminderter Druck (20 mm Hg) bei 45°C zur Trockne ein. Man nimmt den trockenen Rückstand in 100 ccm destilliertem Wasser auf. Dann lyophilisiert man die erhaltene Lösung.

Man erhält so 0,555 g 4-Methoxy-5,12-dioxo-6,9,11-trihydroxy-7-[2,3,6-O-trideoxy-3-N-L-leucylamino-L-lyxohexosyl-(1)]-9-(1-thiosemicarbazono-Äthyl)-5,7,8,9,10,12-hexahydronaphthacen-hydrochlorid.

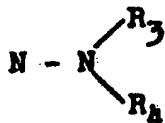
N = 9,3% (Theorie = 9,33%)  
Rf = 0,70 [Silicagel; Methanol-1,2-Dichloräthan (1:1 Volumina)].

## P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Neue Naphthacenderivate der allgemeinen Formel



in der R<sub>1</sub> ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel



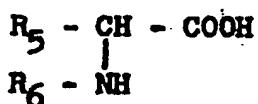
bedeutet, wobei R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Alkanoyl-, Thioalkanoyl-, Aryl-, Aroyl-, Carbamoyl-, Thiocarbamoyl- oder Amidinorest darstellt, wobei diese Reste gegebenenfalls substituiert sein können, und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit R<sub>3</sub> und dem an ihm gebundenen Stickstoffatom einen Piperazinring bildet, dessen zweites Stickstoffatom durch einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest substituiert sein kann, und R<sub>2</sub> einen Rest der allgemeinen Formel



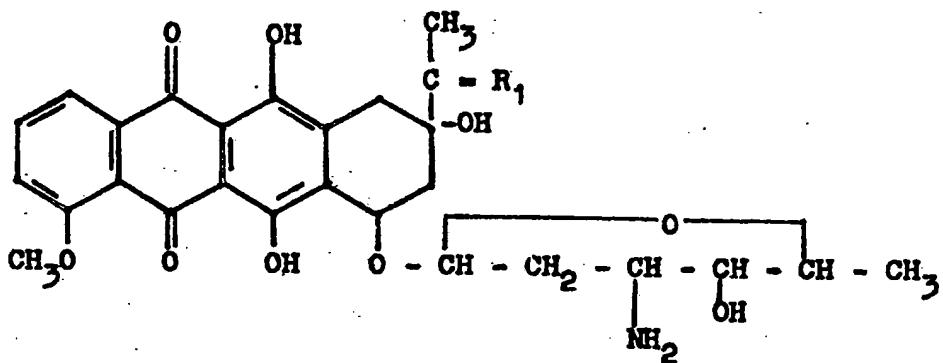
darstellt, in welcher R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest, einen Aminoalkylrest, dessen Aminogruppe gegebenenfalls substituiert sein kann, einen Arylrest, einen

Aralkylrest, einen Heterocyclylrest oder einen Heterocyclylalkylrest bedeutet und  $R_6$  ein Wasserstoffatom darstellt oder zusammen mit  $R_5$  einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, sowie deren Salze und quaternäre Ammoniumderivate.

2. Verfahren zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Aminosäure der allgemeinen Formel

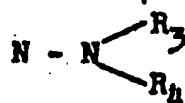


in der  $R_5$  und  $R_6$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder eines ihrer Derivate mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel

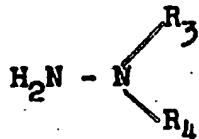


in der  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

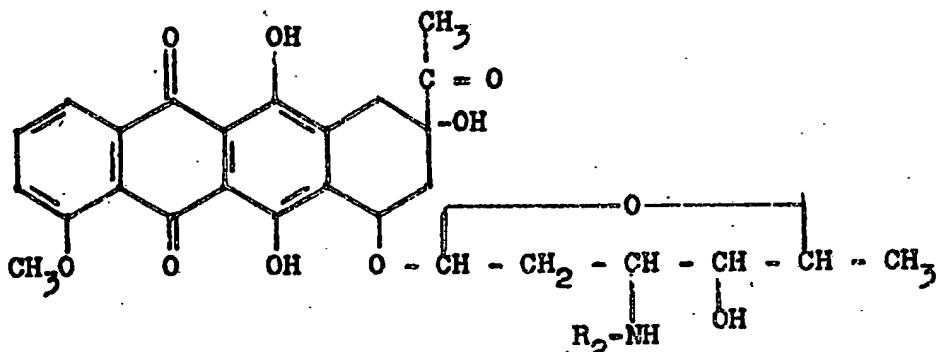
3. Abänderung des Verfahrens zur Herstellung der Produkte nach Anspruch 1, für welche  $R_1$  einen Rest der Formel



in der  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, darstellt und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Produkt der allgemeinen Formel



in der  $R_3$  und  $R_4$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Naphthacenderivat der allgemeinen Formel



in der  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Produkte in Salze oder quaternäre Ammoniumderivate überführt.

4. Pharmazeutische Zusammensetzungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an zumindest einem der Produkte nach Anspruch 1 als Wirksubstanz.

BAD ORIGINAL